

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Urticária Crónica em Idade Pediátrica: A Propósito de um Caso Clínico

Sara Patrícia dos Santos João

JUNHO'2017

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Urticária Crónica em Idade Pediátrica: A Propósito de um Caso Clínico

Sara Patrícia dos Santos João

Orientado por:

Dr.^a Joana Fermeiro

JUNHO'2017

RESUMO

A urticária é uma entidade clínica caracterizada pelo aparecimento de lesões cutâneas papulares e pruriginosas, angioedema ou ambos. É designada de urticária aguda quando a duração da mesma é inferior a seis semanas e de urticária crónica quando a duração é igual ou superior a seis semanas. Atualmente são reconhecidos dois subtipos de urticária crónica: a urticária crónica induzida (por fatores físicos, por exemplo) e a urticária crónica espontânea.

A urticária é uma patologia comum na idade pediátrica, principalmente na sua forma aguda. Estima-se que a urticária crónica afete cerca de 0,5% da população pediátrica.

Em termos fisiopatológicos, ocorre ativação mastocitária, com desgranulação e libertação de vários mediadores inflamatórios, entre eles a histamina. Estes mediadores vão ser responsáveis pelo eritema, edema e prurido das lesões.

A urticária pode ter várias causas ou fatores de agravamento, entre eles: fatores físicos, infeções, doenças auto-imunes, alimentos ou fármacos. No entanto, na maior parte dos casos de urticária crónica espontânea, a etiologia é desconhecida.

O diagnóstico é essencialmente clínico, o qual requer uma anamnese e exame objetivo cuidados. Frequentemente, não são necessários outros exames, ainda que alguns testes complementares possam ser realizados, nomeadamente para investigação etiológica nos casos de urticária crónica.

A abordagem terapêutica implica a identificação e a eliminação do fator causal, a evicção de fatores de agravamento e o tratamento sintomático. Os anti-histamínicos de segunda-geração são os fármacos de primeira linha nesta patologia. A corticoterapia sistémica de curta duração pode ser utilizada nas exacerbações.

Descreve-se o caso de um adolescente de treze anos, com queixas de lesões urticariformes recorrentes, por vezes associadas a angioedema dos lábios e das pálpebras, desde os cinco anos de idade. Discute-se a possível etiologia da urticária crónica, estudando-se a possível correlação existente entre esta patologia e a infeção pela bactéria *Helicobacter pylori* neste caso clínico.

Palavras-chave: Urticária; Angioedema; Urticária Crónica; *Helicobacter pylori*

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Urticaria is a clinical condition characterized by the appearance of wheals, angioedema or both. It is called acute urticaria when the duration is less than six weeks and chronic urticaria when the duration is equal to or greater than six weeks. Currently, two subtypes of chronic urticaria are recognized: chronic inducible urticaria (by physical factors, for example) and chronic spontaneous urticaria.

Urticaria is a common pathology in pediatric age, specially in its acute form. Chronic urticaria is estimated to affect about 0.5% of the pediatric population.

Pathophysiologically, mast cell activation occurs, with degranulation and release of several inflammatory mediators, including histamine. These mediators will be responsible for erythema, edema and pruritus of the lesions.

Urticaria can have several causes or worsening factors, including: physical factors, infections, autoimmune diseases, food or drugs. However, in most cases of chronic spontaneous urticaria, the aetiology is unknown.

The diagnosis is essentially clinical, which requires a careful anamnesis and physical examination. Frequently, no further tests are necessary, although some complementary tests may be performed, namely to investigate the cause of chronic urticaria.

The therapeutic approach implies the identification and elimination of the causal factor, avoidance of aggravating factors and symptomatic treatment. Second-generation antihistamines are first line treatment in this pathology. Short-term systemic corticosteroid therapy may be used in exacerbations.

Here we describe the case of a thirteen-year-old adolescent, with complaints of recurrent urticarial lesions, sometimes associated with angioedema of the lips and eyelids, since the age of five. We discuss a possible aetiology of chronic urticaria by studying a possible correlation between this pathology and an infection caused by *Helicobacter pylori* in this patient.

Keywords: Urticaria; Angioedema; Chronic Urticaria; *Helicobacter pylori*

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	4
ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO.....	7
ABORDAGEM TEÓRICA SOBRE A URTICÁRIA CRÓNICA	8
Definição.....	8
Classificação	9
Epidemiologia.....	10
Fisiopatologia.....	10
Etiologia.....	11
Abordagem Diagnóstica	12
Diagnóstico Diferencial	15
Terapêutica.....	16
Prognóstico	18
CASO CLÍNICO	20
Exposição do caso.....	20
DISCUSSÃO	26
CONCLUSÃO.....	28
BIBLIOGRAFIA	29

ABREVIATURAS

EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
GA ² LEN	<i>Global Allergy and Asthma European Network</i>
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>
UNEV	<i>Urticaria Network e.V.</i>
CSU	Urticária Crónica Espontânea (de <i>Chronic Spontaneous Urticaria</i>)
CIndU	Urticária Crónica Induzida (de <i>Chronic Inducible Urticaria</i>)
IgE	Imunoglobulina E
HBV	Vírus hepatite B
HCV	Vírus hepatite C
EBV	Vírus Epstein-Barr
CMV	Citomegalovírus
HSV-1 e 2	Vírus herpes simplex 1 e 2
HIV	Vírus imunodeficiência humana
AINEs	Anti-inflamatórios não-esteróides
iECAs	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
UAS	<i>Urticaria Activity Score</i>
WAO	<i>World Allergy Organization</i>
VS	Velocidade de Sedimentação
PCR	Proteína C-Reativa
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
C1q	Proteína C1q da cascata do complemento
C3	Proteína C3 da cascata do complemento
C4	Proteína C4 da cascata do complemento
Anti-dsDNA	<i>Anti-double stranded DNA</i>
ANA	Anticorpos anti-nucleares
LDH	Lactato desidrogenase
TSA	Teste de Sensibilidade aos Antibióticos
IL-1	Interleucina-1
TNF- α	Fator de necrose tumoral (de <i>tumor necrosis factor</i>)
PAF	Fator de Ativação Plaquetária (de <i>platelet-activating factor</i>)

INTRODUÇÃO

A urticária é a uma entidade clínica caracterizada pelo aparecimento de lesões papulares, angioedema ou ambos. Esta patologia é muito frequente, de tal modo que se estima que 20-30% da população possa ter, pelo menos, um episódio de urticária ao longo da sua vida [1]. Tanto na população adulta como na pediátrica, as formas agudas de urticária são mais comuns do que as formas crónicas [2]. As formas crónicas desta doença conduzem a uma redução na qualidade da vida, podendo afetar o desempenho escolar ou laboral dos doentes [3].

Nos últimos anos, tem havido avanços significativos, principalmente ao nível da melhor compreensão da urticária crónica. De facto, houve uma clarificação da terminologia e atualizações importantes na abordagem e terapêutica destes doentes [4].

Este trabalho vai ser constituído por três partes. Numa primeira parte, é feita a abordagem teórica sobre o tema da urticária, com especial ênfase para a urticária crónica, incluindo classificação, diagnóstico, terapêutica e prognóstico da mesma. Numa segunda parte, é exposto um caso clínico de um adolescente com diagnóstico de urticária crónica. Numa terceira parte, é discutido o caso clínico, à luz do conhecimento obtido pela literatura em relação a este tema.

ABORDAGEM TEÓRICA SOBRE A URTICÁRIA CRÔNICA

Definição

Em termos históricos, a primeira referência a lesões de urticária remonta ao segundo milénio antes de Cristo (a.C.), na medicina chinesa. Posteriormente, Hipócrates (460-377a.C.) descreveu lesões cutâneas provocadas por mosquitos e urtigas, designando-as *cnidosis*. Ao longo do tempo, vários nomes foram sendo utilizados para descrever estas mesmas lesões, como *essera*, *porcelana* ou *scarlatina urticata* até à designação atual de urticária, pela escola médica francesa de Lyon, no século XVIII. Esta denominação advém do facto destas lesões serem semelhantes às provocadas pelo contacto com as urtigas (*Urtica dioica*), herbácea muito prevalente nessa região [1], [5].

A urticária é uma patologia caracterizada pelo aparecimento de lesões cutâneas eritematosas papulares, angioedema ou ambos. As pápulas são afeções cutâneas das camadas mais superficiais da pele, como a epiderme e a derme superficial. Estas lesões apresentam as seguintes características [3], [6]:

- Têm uma zona central mais clara, que pode ser circundada por um halo eritematoso;
- Podem ser de diversas dimensões e ser ou não coalescentes;
- Desaparecem à digito-pressão;
- São acompanhadas de prurido ou sensação de queimadura;
- Regridem em menos de 24 horas, regressando a pele à sua aparência anterior;
- Tipicamente apresentam distribuição assimétrica, podendo afetar qualquer parte do corpo.

No que diz respeito ao angioedema, este corresponde a uma afeção das camadas mais profundas da pele (derme profunda e hipoderme). É caracterizado por [1], [3] :

- Edema súbito que frequentemente envolve as mucosas;
- Por vezes, doloroso, mais do que pruriginoso;
- Apresenta uma resolução mais lenta, regredindo até às 72 horas.

Em cerca de 50% dos casos, a urticária acompanha-se de angioedema [7].

Classificação

Existe um largo espectro de subtipos de urticária e dois ou mais subtipos de urticária podem coexistir num mesmo indivíduo [3].

A urticária pode ser classificada, de acordo com a sua duração, em aguda (duração inferior a 6 semanas) ou crónica (duração igual ou superior a 6 semanas) [3].

Em virtude dos avanços alcançados no conhecimento da etiologia da urticária, surgiu uma nova terminologia para a classificação da urticária crónica. Segundo as recomendações estabelecidas em 2016 pela EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV, a urticária crónica encontra-se dividida em: Urticária Crónica Espontânea (CSU) e Urticária Crónica Induzida (CIndU). Assim, o termo urticária crónica idiopática foi substituído pela nova denominação Urticária Crónica Espontânea (CSU) [3], [4], [8].

Por outro lado, o termo urticária física foi substituído pelo novo conceito CIndU. A CIndU inclui várias formas de urticária, nomeadamente urticárias físicas, como: dermatografismo sintomático, urticária ao frio, urticária retardada de pressão, urticária solar, urticária ao calor e angioedema vibratório. As outras urticárias induzidas incluem a urticária colinérgica, urticária de contato e urticária aquagénica [3], [9].

Alguns autores consideram ainda outro subtipo de urticária para além dos expostos – a urticária auto-imune [2].

SUBTIPOS DE URTICÁRIA CRÓNICA	
Urticária Crónica Espontânea (CSU)	Urticária Crónica Induzida (CIndU)
Aparecimento espontâneo de pápulas pruriginosas, angioedema ou ambos, com duração igual ou superior a 6 semanas, devido a causas conhecidas ou desconhecidas.	Urticárias Físicas:
	Dermatografismo sintomático
	Urticária ao frio
	Urticária retardada de pressão
	Urticária solar
	Urticária ao calor
	Angioedema vibratório
	Outras urticárias induzidas:
	Urticária colinérgica
	Urticária de contato
	Urticária aquagénica

Tabela 1– Classificação da urticária crónica [9].

Epidemiologia

A urticária (incluindo as formas agudas e crônicas) é uma patologia relativamente comum, de tal modo que se estima que 20-30% da população possa ter, pelo menos, um episódio de urticária ao longo da sua vida [1]. A urticária é uma entidade clínica também comum na idade pediátrica, afetando cerca de 10% das crianças. Tanto na população adulta como na pediátrica, as formas agudas de urticária são mais comuns do que as formas crônicas [2].

Estima-se que a urticária crônica afete 0.5 a 5% da população em geral e cerca de 0,5% da população pediátrica em particular [2], [10].

Fisiopatologia

A principal célula implicada na patogénese da urticária e angioedema é o mastócito. A ativação dos mastócitos (e também basófilos) conduz à sua desgranulação, com consequente libertação de vários mediadores, destacando-se a histamina. No entanto, outros mediadores são libertados durante o processo, nomeadamente citocinas, quimiocinas, leucotrienos e prostaglandinas [2]. Os mediadores libertados têm várias ações, de entre as quais [1]:

- Atuam nas células endoteliais, causando vasodilatação (responsável pelo eritema visível nas lesões);
- Levam ao aumento da permeabilidade vascular (formação de edema);
- Agem sobre terminações nervosas (responsável pelo prurido).

Verificou-se, através de biópsias cutâneas de vários doentes com urticária crónica, a presença de um infiltrado inflamatório perivascular, contendo linfócitos, monócitos e granulócitos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos) [2].

Para além da presença do infiltrado, a pele afetada por pápulas apresenta uma regulação positiva de moléculas de adesão celular. No entanto, em alguns subtipos de urticária, a regulação positiva destas moléculas existe mesmo em pele sem lesões, o que sugere o envolvimento de outros mecanismos mais complexos na patogénese da doença [3].

O facto de 30-50% dos indivíduos com urticária crónica apresentar auto-anticorpos contra a IgE ou contra a cadeia alfa do recetor de alta afinidade da IgE sugere o envolvimento de mecanismos auto-imunes na patogénese da urticária crónica [11].

De realçar que, em alguns doentes com urticária crónica, verificou-se ativação da cascata de coagulação (com aumento de fragmento de protrombina F1+2 e aumento dos níveis de D-dímeros). Pensa-se que estas alterações possam estar associadas a uma maior gravidade da urticária [10].

Etiologia

A identificação das causas ou fatores precipitantes que estão na origem dos vários tipos de urticária pode constituir um verdadeiro desafio. Geralmente é mais facilmente identificada a etiologia no caso das formas agudas de urticária, ao invés das crónicas. Ainda assim, em alguns casos sugestivos de urticária crónica, a anamnese e o exame físico podem ser suficientes para a identificação da causa [12]. Na população pediátrica, os principais fatores precipitantes na urticária crónica induzida são a pressão e a exposição ao frio [2].

No caso da urticária crónica espontânea, a identificação do fator causal pode ser mais difícil de se concretizar. Nestas formas de urticária, as causas parecem não ser diferentes entre a população adulta e pediátrica [3]. As principais causas apontadas para o aparecimento e/ou agravamento da urticária crónica espontânea são: infeções, doenças auto-imunes, doenças neoplásicas e, mais raramente, alimentos ou fármacos, conforme descrito seguidamente [13].

- Infeções:

Podem ser cutâneas, gastrintestinais, genito-urinárias, odontológicas ou otorrinolaringológicas. Os agentes podem ser virais (HBV, HCV, EBV, CMV, HSV-1 e 2, HIV, Parvovírus, Influenza), bacterianos (*Helicobacter pylori*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Mycoplasma Pneumoniae*) ou parasitológicos (*Plasmodium falciparum*, *Blastocytis hominis*, *Giardia lamblia*) [14].

- Doenças auto-imunes:

Podem ser disfunções do sistema conjuntivo (lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, dermatomiosite), disfunções endócrinas (hipotireoidismo, hipertireoidismo, tireoidite), doença celíaca [12], [13].

- Doenças neoplásicas:

Nomeadamente do sistema hematopoiético [12].

- Alimentos e fármacos:

Raramente a alergia alimentar constitui causa de urticária crónica. No entanto, os alimentos histamino-libertadores, também designados de pseudo-alergénios alimentares (como morangos, cacau ou citrinos), apesar de não serem causa de urticária crónica, podem conduzir ao agravamento do quadro já existente de urticária. O mesmo mecanismo pode acontecer com alguns fármacos, como os AINEs, iECAs, diuréticos ou estatinas, isto é, estes podem condicionar um agravamento da urticária [14].

Para além dos alimentos e fármacos, também existe uma correlação entre os níveis de stress e a exacerbação de um quadro de urticária [14].

Em estudos diferentes, verificou-se variações no que diz respeito à frequência das causas de urticária. Esta situação pode ser explicada pelo facto da prevalência de infeções em diferentes partes do mundo ser variável, por exemplo [3].

Infelizmente, num elevado número dos casos de urticária crónica, a etiologia é desconhecida [14].

Abordagem Diagnóstica

O primeiro passo para o diagnóstico de qualquer subtipo de urticária consiste na colheita minuciosa da história clínica. Desta forma, na anamnese devem ser questionadas a frequência das crises, circunstâncias do seu aparecimento, padrão de recorrência, duração das crises e fatores desencadeantes [2]. Mais especificamente, deve-se verificar se existe relação das crises com a ingestão de alimentos ou fármacos; com a exposição a fatores físicos (frio, calor, vibração, pressão, água, exercício) ou com a exposição a fatores potencialmente alergénicos (como ácaros ou pólen) [1]. A história

peçoal ou familiar de atopia (familiares com asma, rinite alérgica ou eczema atópico) também deve ser questionada, sendo relevante apenas nos casos de urticária aguda [14].

O segundo passo na abordagem diagnóstica consiste na observação clínica cuidada. Assim, ao exame objetivo, deve proceder-se à contagem, caracterização e localização das lesões urticariformes. Foi desenvolvido um *score*, UAS7 (*Urticaria Activity Score*) (ver tabela 2), que constitui um instrumento importante para avaliar a gravidade da patologia, nomeadamente em doentes com urticária crónica espontânea. Este *score* avalia a intensidade dos sintomas mais característicos da urticária (pápulas e prurido), assim como a interferência dos mesmos na vida diária. A intensidade destes sintomas pode variar ao longo do dia, pelo que o seu registo deve ser feito em sete dias consecutivos [3].

Score	Pápulas	Prurido
0	Nenhuma	Nenhum
1	Ligeiro (<20 pápulas/24h)	Ligeiro (presente, mas não incomodativo)
2	Moderado (20-50 pápulas/24h)	Moderado (incomodativo, mas não interfere com as atividades diárias ou com o sono)
3	Intenso (>50 pápulas/24h ou grandes lesões confluentes)	Intenso (prurido grave, incomodativo, que interfere com as atividades diárias e com o sono)

Tabela 2 – Score UAS7. Para o cálculo do *score*, somam-se as pontuações registadas por dia em relação à intensidade das pápulas (pontuação de 0 a 3) e da intensidade do prurido (pontuação de 0 a 3), durante sete dias consecutivos. A pontuação máxima do *score* é de 42 (*adaptado*) [3].

Outro aspeto importante a avaliar no exame objetivo é a presença de infeções crónicas. Deve-se pesquisar, por exemplo, a presença de cáries dentárias, lesões micóticas ou alterações sugestivas de infeção ao nível dos genitais [1].

O diagnóstico de urticária é um diagnóstico clínico que se alicerça em dados da anamnese e do exame objetivo. No entanto, alguns exames complementares podem ser realizados para investigar a etiologia da urticária crónica. Na tabela 3, estão representados os testes que podem ser feitos, tendo em conta o subtipo de urticária mais provável, segundo as orientações propostas pela EAACI/GA²LEN/EDF/WAO [3].

De realçar que, segundo as normas de orientação portuguesas publicadas em 2016 para o diagnóstico de urticária crónica espontânea, não está recomendado o teste da dieta livre de pseudo-alergénios, por não ser relevante na prática clínica. Por outro lado, o doseamento de auto-anticorpos funcionais ainda não se encontra disponível em Portugal [15].

Tipos	Subtipos	Testes diagnósticos de rotina (recomendados)	Programa diagnóstico estendido (baseado apenas da história)
Urticária Espontânea	Urticária Aguda Espontânea	Nenhum	Nenhum
	Urticária Crónica Espontânea	Hemograma com contagem diferencial VS ou PCR. Evicção de fármacos suspeitos (AINE)	Testes para (sem ordem de preferência): 1. Doenças infecciosas (ex: <i>Helicobacter pylori</i>) 2. Alergia Tipo I 3. Auto-anticorpos funcionais 4. Hormonas tiroideias e auto-anticorpos anti-tiroideus 5. Testes cutâneos 6. Dieta livre de pseudo-alergénios por 3 semanas 7. Triptase 8. Teste do soro autólogo 9. Biópsia cutânea
Urticária Induzida	Dermografismo sintomático	Induzir dermatografismo (teste de riscar a pele)	Hemograma com contagem diferencial VS ou PCR
	Urticária ao frio	Provocação (cubo gelado, água gelada, vento gelado)	Hemograma com contagem diferencial VS ou PCR Crioproteínas Excluir infeções
	Urticária retardada de pressão	Teste de pressão (suspensão local ou pesos)	Nenhum
	Urticária solar	Exposição a ultra-violeta e luz visível de diferentes comprimentos de onda	Excluir outras dermatoses induzidas pela luz
	Urticária ao calor	Calor local	Nenhum
	Angioedema vibratório	Vibração local (<i>vortex</i> ou diapasão)	Nenhum
	Urticária colinérgica	Exercício e banho quente	Nenhum
	Urticária de contato	Teste de provocação cutânea	Nenhum
	Urticária aquagénica	Roupas molhadas durante 20 minutos	Nenhum

Tabela 3 – Testes diagnósticos recomendados em vários subtipos de urticária (*adaptado*) [3].

Diagnóstico Diferencial

As lesões causadas pela urticária são comuns a um vasto grupo de doenças, pelo que o diagnóstico diferencial da mesma se assume de elevada importância [14].

Um dos exemplos de diagnóstico diferencial de urticária é a vasculite urticariforme. As principais diferenças desta patologia em relação à urticária são: duração das lesões superior a 24 horas que deixam lesão residual e presença de dor (ao invés do prurido). Por outro lado, outros sintomas sistémicos podem estar presentes, como a febre, artralgias e adenomegalias. Esta hipótese diagnóstica deve ser confirmada através de uma biópsia cutânea [14].

As doenças auto-inflamatórias também podem cursar com *rash* do tipo urticária, pelo que também devem ser consideradas, aquando do estudo de um caso de urticária. Exemplos de síndromes auto-inflamatórias com estas características são [6]:

- Síndromes periódicas associadas à criopirina:
 - síndrome auto-inflamatória familiar ao frio
 - síndrome de Muckle-Wells
 - doença inflamatória multissistémica de início neonatal
- Síndrome de Schitzler

As doenças auto-inflamatórias apresentam algumas características distintas das encontradas na urticária, nomeadamente: as lesões cutâneas são tendencialmente mais simétricas e com duração superior a 24 horas; o prurido pode estar ausente; a associação a angioedema é rara e verifica-se ausência de resposta à terapêutica com anti-histamínicos. Por outro lado, existem muitos sintomas que podem ser associados às doenças auto-inflamatórias, como uveíte (resultando em olho vermelho e dor), edema periorbitário, serosite, estomatite, úlceras, inflamação meníngea (causando cefaleias), dor abdominal e diarreia, artralgias, mialgias, linfadenopatias, artrite e febre [6].

Outros diagnósticos diferenciais podem ser ainda considerados, como mastocitose, angioedema mediado por bradicinina, anafilaxia induzida pelo exercício e outras síndromes (Gleich e Well) [3].

Terapêutica

A classificação nos diferentes subtipos de urticária é importante do ponto de vista do diagnóstico. Para o tratamento da urticária é indiferente o subtipo de urticária, pois este é universal para todos os subtipos [3].

O tratamento da urticária crónica pode ser dividido em quatro etapas fundamentais, explicadas seguidamente:

1. Identificação do fator causal e sua eliminação:

A identificação e a eliminação do fator causal da urticária constituem a abordagem terapêutica ideal. No entanto, a mesma exige um diagnóstico exato, nem sempre possível nesta patologia [14].

No caso das urticárias crónicas induzidas, apesar do estímulo físico poder ser mais facilmente identificado, a sua evicção pode não ser fácil. De facto, o doente tem de estar preparado para reconhecer e controlar a exposição aos estímulos físicos, durante o seu quotidiano. Por outro lado, em muitos doentes, o limiar a partir do qual o estímulo desencadeia a urticária pode ser muito baixo, o que impossibilita a sua evicção [3].

Como já fora abordado anteriormente, as urticárias crónicas espontâneas podem associar-se a outras doenças de base. Nesse caso, o tratamento dessas doenças pode significar uma melhoria das queixas de urticária. Assim, e conforme a doença em causa, o doente pode ter que fazer terapêutica específica, como por exemplo, terapêutica anti-infeciosa para erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*.

2. Evicção de fatores de agravamento:

Dentro do grupo de fatores que podem agravar o quadro clínico da urticária encontram-se os fármacos, alimentos e stress [14].

Os fármacos que apresentam maior risco são os AINEs, IECAS, ácido acetilsalicílico e beta-bloqueantes [14].

A alergia alimentar por mecanismos IgE mediados pode ser causa de urticária crónica espontânea, no entanto, esta é rara. Nestes casos, os alimentos identificados devem ser claramente evitados. Contudo, como também já fora abordado anteriormente,

certos alimentos ricos em aminas biogénicas ou salicilatos podem agravar o quadro de urticária, devendo restringir-se a sua ingestão [3].

A gestão do stress pode ser muito benéfica para estes doentes. De facto, o stress, à semelhança dos fatores supracitados, pode agravar o quadro de urticária. Por vezes, pode ser necessário apoio psicológico para alguns doentes [14].

3. Tratamento sintomático:

O tratamento sintomático da urticária crónica envolve várias etapas (ver figura 1). Os anti-histamínicos de segunda geração são os fármacos de primeira linha. Segundo as recomendações estabelecidas em 2016 pela EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV, os anti-histamínicos de segunda geração são preferíveis aos de primeira geração, pelo facto dos últimos serem sedativos e terem efeitos anti-colinérgicos. Dentro dos anti-histamínicos de segunda-geração, os mais bem estudados e seguros na idade pediátrica são: cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina e loratadina [3].

Se os sintomas persistirem após duas semanas de tratamento, pode-se aumentar a dose do anti-histamínico até quatro vezes. Se, ainda assim, os sintomas persistirem após uma a quatro semanas, pode ter que se adicionar outros fármacos, como o omalizumab, ciclosporina ou montelucaste.

O omalizumab (anti-IgE) mostrou ser muito eficaz no tratamento da urticária crónica espontânea em doentes refratários à terapêutica com anti-histamínicos, em vários estudos. Também mostrou ser eficaz na urticária colinérgica, solar, ao frio, ao calor, dermatografismo sintomático e retardada de pressão. O omalizumab é efetivo em doses de 150 a 300mg por mês (administração subcutânea) [3].

A ciclosporina A é um imunossupressor com atividade anti-inflamatória (nas doses 2.5-5mg/kg/dia), com efeito na desgranulação dos mastócitos. Está apenas recomendada em doentes com patologia refratária grave aos anti-histamínicos [16]. Nas recomendações de orientação portuguesas, a ciclosporina só deve ser usada quando houver ausência de resposta terapêutica ao omalizumab [15].

O montelucaste é um antagonista dos recetores de leucotrienos. A evidência da sua eficácia no tratamento da urticária é escassa, no entanto, pode ser uma alternativa a considerar [2]. As normas de orientação portuguesas consideram que o mesmo deve ser retirado do algoritmo terapêutico, ainda que mantido como opção adicional[15].

Nas exacerbações do quadro, podem ser feitos períodos curtos (máximo dez dias) de terapêutica com corticosteroides sistêmicos. As doses variam entre 20 a 50 mg/dia. Os corticosteroides tópicos não são eficazes na urticária [3].

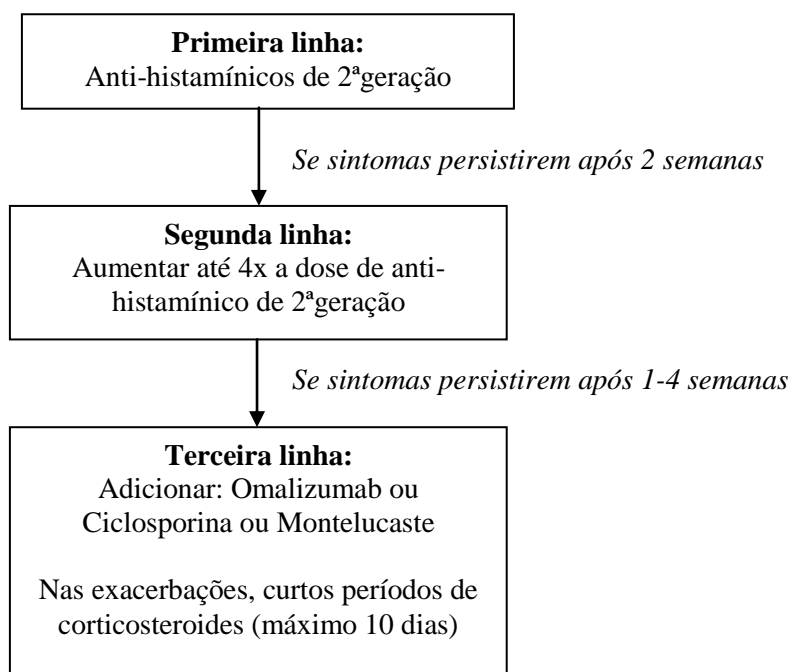


Figura 1 – Algoritmo para a terapêutica da urticária crônica, segundo EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV (adaptado) [3].

Outros tratamentos alternativos têm vindo a ser estudados, como o ácido tranexâmico e cromoglicato de sódio na urticária crônica espontânea [3].

4. Indução de tolerância:

A indução da tolerância pode ser benéfica em alguns subtipos de urticária, como a urticária ao frio e solar. No entanto, esta abordagem nem sempre é eficaz porque exige exposição diária ao estímulo, podendo levar à não adesão por parte do doente [3].

Prognóstico

Na idade pediátrica, a urticária crônica raramente constitui uma doença grave e, normalmente, regride com o tempo. Por esta razão, os pais devem ser tranquilizados. De

realçar que 25% das crianças com urticária crónica espontânea ficam livres de doença 3 anos após a sua apresentação e 96% ficam assintomáticas após 7 anos de doença ativa [2].

Fatores como a gravidade do quadro clínico, a coexistência de angioedema e a existência de anticorpos anti-tiroideus positivos correlacionam-se com uma maior duração do quadro de urticária crónica [2].

CASO CLÍNICO

Exposição do caso

Identificação

L.C.D.G., adolescente de 13 anos de idade (data de nascimento: 14 de Dezembro de 2003), do sexo masculino e de raça caucasiana.

Antecedentes Familiares

Filho de pais jovens e não consanguíneos, sendo o terceiro filho numa fratria de três.

O pai tem o diagnóstico de rinite alérgica, alergia a veneno de himenópteros e tem história de crises de urticária recorrente desde os 4-5 anos de idade, que manteve até aos 32 anos. A tia paterna tem diagnósticos de asma, rinite alérgica e urticária recorrente desde os 30 anos de idade. O avô paterno faleceu com neoplasia do esófago. A avó materna tem diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I.

Sem outros antecedentes familiares de doenças patológicas ou de carácter heredo-familiar.

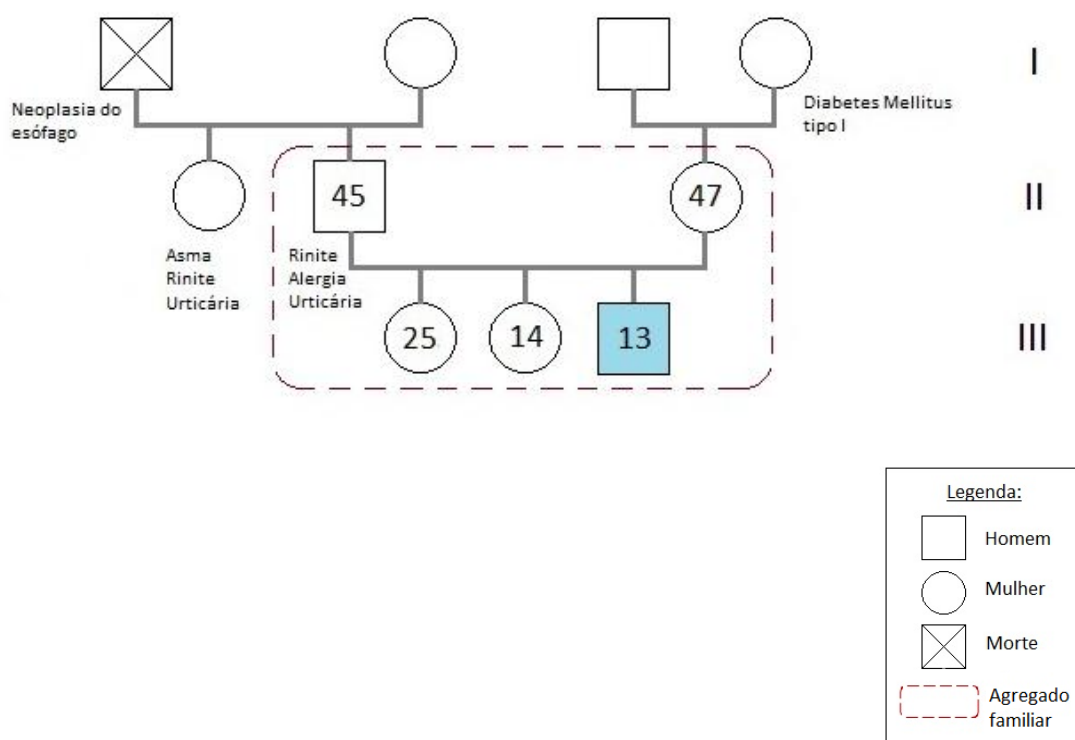


Figura 2 – Genograma e respetiva legenda.

Antecedentes Pessoais

Gestação de 38 semanas de duração, vigiada e sem intercorrências relevantes; parto eutócico em meio hospitalar com Índice de Apgar de 10 ao 1º minuto e de 10 ao 5º minuto. Apresentava parâmetros somatométricos adequados à idade gestacional (Peso – 3000g; Comprimento – 47.5cm; Perímetro Cefálico – 33cm). Ausência de hábitos tabágicos ou toxicofílicos na gravidez. Icterícia ligeira sem necessidade de fototerapia. Rastreio Auditivo Universal Neonatal e rastreio de doenças metabólicas sem alterações.

Fez aleitamento materno em exclusividade até aos 5 meses, altura em que foi iniciada diversificação alimentar adequada e sequencial, sem aparentes intolerâncias ou alergias. Atualmente tem dieta diversificada, sem restrições. Sem intolerâncias alimentares ou alergias conhecidas, nomeadamente de carácter medicamentoso.

Frequenta o infantário desde os 5 meses de idade.

Apresenta desenvolvimento psico-motor adequado e progressão estatura-ponderal com evolução regular no percentil 75. Tem imunizações atualizadas de acordo com o Programa Nacional de Vacinação.

Tem história de dois a três episódios de convulsões com febre, entre os 2 e 3 anos de idade. Aos 4 anos teve varicela não complicada. Aos 6 anos, teve diagnóstico de Gripe A. Tem ainda história de dois episódios de otite média aguda, com necessidade de antibioticoterapia. Nega episódios de pneumonias e abscessos.

Antecedentes Sociais

Habita com os pais e irmãs, num apartamento sem humidade. Habitação tem alcatifas e peluches. Têm três periquitos.

História da Doença Atual

Adolescente aparentemente saudável até aos 5 anos de idade. A partir dessa idade, começou a ter episódios de lesões cutâneas maculopapulares pruriginosas, dispersas pelo corpo. As queixas de prurido e lesões cutâneas permaneciam por períodos de 24 horas, tinham periodicidade quinzenal e, ocasionalmente, eram acompanhadas de angioedema dos lábios e palpebral, sem estridor, dispneia ou tosse associados. Negava sintomatologia similar com ingestão alimentar e negava dor abdominal recorrente. Referia ainda prurido nasal e ocular recorrentes.

Foi referenciado à consulta de Imunoalergologia do Hospital de Faro, onde foi inicialmente orientado. Na tabela 4, encontram-se os resultados da investigação inicial, realizada aos 7 anos de idade.

Hemoglobina	13.2 g/dL
Leucócitos	5.800x10 ⁹ /L
Neutrófilos	41.8%
Linfócitos	50.4%
Eosinófilos	2.6%
Plaquetas	276x10 ⁹ /L
AST	36 UI/L
ALT	24 UI/L
Anticorpos anti-nucleares	Negativos
Tiroglobulina	Normal
Estudo do complemento C1q inibidor, C1q, C3, C4 e imunoglobulinas	Sem alterações
IgE total	353kU/L
IgE específicas	Positivo para inalantes

Tabela 4 – Investigação analítica inicial.

Para o tratamento da urticária crónica foi medicado com acrius® (desloratadina) 2.5 mg (1 vez ao dia) e singulair® (montelucaste) 5 mg (1 vez ao dia). Foi ainda prescrito rosilan® (deflazacorte), para o tratamento das exacerbações da urticária.

Encontrava-se também medicado para a rinite com plumicort nasal aqua® (budesonida) 32 mcg (2 vezes ao dia).

Foi referenciado à consulta de Alergologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria, para investigação posterior do caso. Na primeira consulta, aos 10 anos, mantinha queixas de aparecimento de lesões maculopapulares, com prurido, ocasionalmente associado a angioedema dos lábios e palpebral com periodicidade quinzenal (ver figura 3). Mantinha queixas sugestivas de rinite alérgica. Ao exame objetivo, destacava-se: bom estado geral, hiperémia conjuntival bilateral, excesso de peso, auscultação cardíaco-pulmonar normal, abdómen livre, sem organomegalias, pele com várias lesões

maculopapulares dispersas pelo corpo que desapareciam à digito-pressão, sem dermografismo. Verificou-se ausência de cáries dentárias, lesões fúngicas, alterações no períneo e adenomegalias.



Figura 3 – Lesões maculopapulares na região abdominal (A), no membro superior (B) e nos membros inferiores (C). Angioedema dos lábios (D).

Imagens publicadas com consentimento dos pais do doente.

Foi então realizada uma investigação laboratorial mais aprofundada, cujos resultados são apresentados na tabela 5. Foi feito ajuste terapêutico com duplicação da dose de desloratadina (para 2.5 mg 2 vezes por dia).

Hemograma	Normal
VS	9 mm
Anticorpos anti-nucleares e citoplasmáticos, anticorpos anti-dsDNA e ANA screening	Negativos

LDH	403 U/L
Hormona tiroestimulante	Normais
Tiroxina livre (fT4)	
Anticorpos anti-tiroideus (anti-TPO)	
Anticorpos anti-tiroideus (anti-TG)	
Anticorpos anti-recetores TSH (TRAb)	
Coprocultura	Negativa
Exame parasitológico das fezes (3 amostras)	Negativo
IgE Específica para <i>D.farinae</i>	0.37 kU/L
IgE Específica para <i>D.pteronysinus</i>	1.17 kU/L
IgE Específica para <i>L.destructor</i>	0.11 kU/L

Tabela 5 – Investigação analítica.

Na consulta subsequente, mantinha ocorrência de episódios de urticária com periodicidade quinzenal. Os pais referiam ainda que algumas lesões cutâneas tinham duração superior a 24 horas. Sem febre, queixas articulares, olho vermelho ou relação com exposição ao frio. Sem queixas sugestivas de sinusopatia ou dermatofitose, queixas dispépticas, cáries dentárias ou outra sintomatologia relevante. Ao exame objetivo era de realçar que as lesões observadas não tinham relevo nem prurido associado (sob terapêutica com anti-histamínicos).

Da investigação etiológica realizada por esta altura, destacava-se: presença de “urticária, sem imagens de vasculite” na biópsia cutânea e teste respiratório para pesquisa de *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) positivo. Foi, então, realizada endoscopia digestiva alta que revelou gastropatia micronodular do antro e os resultados da anatomia patológica revelaram gastrite moderada a *H.pylori*. O resultado cultural TSA não foi totalmente conclusivo. Neste contexto, foi referenciado a uma consulta de Gastrenterologia Pediátrica, tendo sido feita a erradicação de *H.pylori* (prescritos amoxicilina 1000mg de 12 em 12 horas durante 10 dias, claritromicina 375mg de 12 em 12 horas durante 10 dias e omeprazol 20mg por dia durante 28 dias).

Durante este período temporal, foi ainda acompanhado na consulta de Doenças Auto-Inflamatórias por apresentar antecedentes familiares de urticária crónica (pai e tia paterna) e evolução prolongada de quadro de urticária.

Após cumprir a terapêutica de erradicação de *H. pylori* verificou-se regressão completa do quadro de urticária, encontrando-se assintomático desde há um ano. Repetiu o teste respiratório para pesquisa de *H. pylori* um ano após a erradicação da bactéria, tendo o resultado sido negativo.

Foi cessada a terapêutica com montelucaste e manteve apenas a terapêutica com desloratadina em período de agudização de rinite.

DISCUSSÃO

O caso clínico supracitado é sugestivo de um caso de urticária crónica espontânea, em idade pediátrica.

A informação obtida a partir anamnese e exame objetivo foram essenciais para a suspeita deste diagnóstico. De facto, o doente manteve sintomatologia típica durante um período muito superior a seis semanas: quadro de lesões cutâneas maculopapulares, pruriginosas, com duração de 24 horas (alguns casos com duração superior), ocasionalmente, acompanhado de angioedema dos lábios e palpebral. Por outro lado, não parecia haver fatores (nomeadamente físicos) que explicassem o aparecimento das lesões.

É importante referir que, apesar dos antecedentes pessoais e familiares de atopia, estes apenas são relevantes nos casos de urticária aguda [14].

A abordagem diagnóstica foi realizada de acordo com as recomendações da EAACI/GA²LEN/EDF/WAO. Desta forma, foram pedidos o hemograma, a VS a pesquisa de auto-imunidade (incluindo a pesquisa de anticorpos anti-tiroideos), os quais revelaram ser normais. A coprocultura e exame parasitológico das fezes foram igualmente negativos. Foi ainda feita a pesquisa de *H.pylori*, através do teste respiratório, que mostrou ser positiva. O facto de algumas lesões cutâneas terem um tempo de duração superior a 24 horas poderia fazer suspeitar de um caso de vasculite urticariforme, motivo pelo qual foi pedida a biópsia cutânea, a qual mostrava ausência de imagens de vasculite.

Em relação ao tratamento, o adolescente começou por ser medicado sintomaticamente com um anti-histamínico de segunda geração (desloratadina) e com um antagonista dos recetores dos leucotrienos (montelucaste). Devido à manutenção da sintomatologia, foi feito ajuste terapêutico com duplicação da dose de desloratadina.

Tendo sido identificado um possível fator causal para as crises de urticária – a infeção bacteriana causada pela bactéria *Helicobacter pylori* – foi necessária a sua erradicação. Sensivelmente um ano após a terapêutica foi repetido o teste respiratório para avaliação de *H.pylori*, cujo resultado foi negativo.

Após a erradicação da bactéria, o adolescente apresentou franca melhoria em relação à sintomatologia descrita anteriormente, pelo que foi decidida a suspensão da desloratadina e montelucaste.

Este caso clínico mostra uma aparente relação entre a infeção por *H.pylori* e urticária crónica espontânea. Desse modo, decidiu-se fazer uma breve revisão da literatura sobre este tema.

O microorganismo *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa de forma espiralada e microaerófila, isto é, requer pouca quantidade de oxigénio para se desenvolver. É um agente infeccioso frequente do aparelho gastrointestinal, apresentando especial tropismo para a mucosa gástrica [11].

O *H.pylori* tem um papel bem demonstrado em várias patologias gástricas: gastrite, ulcera péptica, linfoma gástrico e adenocarcinoma gástrico. Alguns autores têm sugerido uma possível relação entre esta bactéria e doenças extraintestinais, nomeadamente hematológicas, cardiovasculares, neurológicas, metabólicas, auto-imunes e dermatológicas (onde se inclui a urticária crónica espontânea) [17], [18]. No entanto, a relação entre o *H.pylori* e a urticária crónica espontânea não é consensual. De facto, ao longo das últimas décadas, vários estudos têm sido realizados nesse âmbito, sendo os seus resultados discordantes. Alguns estudos mostram uma associação etiopatogénica importante entre a infeção por *H.pylori* e a urticária crónica, estando a erradicação da bactéria associada a melhoria da sintomatologia dos doentes com urticária[19]. Por outro lado, outros estudos referem não existir relação causal entre a infeção por *H.pylori* e a urticária crónica [11], [17].

Em 2014, Akelma et al. [20] estudaram a prevalência de *H.pylori* numa dada população adulta e pediátrica com urticária crónica, avaliando seguidamente a percentagem de indivíduos que ficaram assintomáticos após a erradicação da bactéria. Um dos resultados deste estudo foi a recuperação sintomática em 100% das crianças submetidas à erradicação do *H.pylori*. Este estudo concluía ainda que a prevalência de *H.pylori* nas crianças com urticária crónica é elevada, particularmente após os oito anos de idade.

Foram propostas várias hipóteses de mecanismos patogénicos para esta relação [11], [17] :

1. A infeção por *H.pylori* aumenta a permeabilidade vascular a nível gástrico, resultando numa exposição aumentada do hospedeiro a alergénios alimentares;
2. Vários mediadores inflamatórios são libertados durante a resposta imune (IL-1, TNF- α e PAF), os quais produzem um aumento da sensibilidade vascular cutânea a agentes que intensificam a vasopermeabilidade.
3. A infeção por *H.pylori* induz a produção de anticorpos patogénicos. Podem formar-se complexos imunes circulantes que podem desencadear urticária.

Conclui-se que são necessários mais estudos aleatorizados para provar a associação entre a infeção por *H.pylori* e a urticária crónica [17].

CONCLUSÃO

A urticária crónica, quando comparada com a urticária aguda, é uma patologia menos comum, atingindo cerca de 0,5% da população pediátrica. Apesar de, normalmente, não constituir uma situação ameaçadora de vida, é responsável por uma diminuição da qualidade de vida dos doentes, afetando não só a vida pessoal como a profissional. No caso particular das crianças e adolescentes, esta patologia pode afetar a sua auto-estima e o seu rendimento escolar.

Nas últimas décadas, tem havido um avanço importante no que diz respeito à abordagem e ao tratamento da urticária crónica. No entanto, ainda há muitas questões relativamente a esta patologia que têm de ser estudadas. No caso particular deste trabalho, a relação entre a infeção por *H.pylori* e a urticária crónica é um desses aspetos.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferreira M. ABC da Urticária. In: ABC das Alergias, 2 (ed). Publicações Ciência e Vida: Lisboa; 2011; 77-89.
2. Powell R.J., Leech S.C., Till S. et al. (2015) BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 45:547–565.
3. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. (2014) The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 69:868–887.
4. Sussman G., Hébert J., Gulliver W. et al. (2015) Insights and advances in chronic urticaria: a Canadian perspective. *Allergy Asthma Clin Immunol* 11:7.
5. Black A., Greaves M. Urticaria and angioedema. In: Lda BS (ed) *Allergy Allerg. Dis.*, AB Kay: London; 1997; 1586–607.
6. Krause K., Grattan C.E., Bindslev-Jensen C. et al. (2012) How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 67:1465–1474.
7. Rios M., Silva R., Cunha L., Gomes E. et al. (2012) Urticária crónica numa população pediátrica. *Nascer e Crescer XXI*:80–85.
8. Moolani Y., Lynde C., Sussman G. (2016) Advances in Understanding and Managing Chronic Urticaria. *F1000Research* 5:1–7.
9. Magerl M., Altrichter S., Borzova E. et al. (2016) The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 71:780–802.
10. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A. (2014) The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 133:1270–1277.
11. Gu H., Li L., Gu M. et al. (2015) Association between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria: A meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2015.
12. Rasooly M.M., Moye N.A., Kirshenbaum A.S. (2015) *Helicobacter pylori*: A significant and treatable cause of chronic urticaria and angioedema. *The Nurse Practitioner*: 1-6.
13. Pite H., Wedi B., Borrego L.M. et al. (2013) Management of childhood urticaria:

- Current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol* 93:500–508.
14. Chambel M., Antunes J., Prates S. (2010) O mundo da urticária, com e sem alergia. *Rev Port Clínica Geral* 27:1–11.
 15. Costa C., Gonçalo M. et al. (2016) Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Urticária Crónica Espontânea: Recomendações em Portugal. *Acta Med Port* 29(11):763–781.
 16. Pereira, C. Urticária da clinica à terapêutica. MSD; Lisboa; 2010.
 17. Kutlubay Z., Zara T., Engin B. et al. (2014) *Helicobacter pylori* infection and skin disorders. *Hong Kong Med J* 20:317–324.
 18. Wong F., Rayner-Hartley E., Byrne M.F. (2014) Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: A concise review. *World J Gastroenterol* 20:11950–11961.
 19. Abdou A.G., Elshayeb E.I., Farag A.G.A. et al. (2009) *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: Correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int J Dermatol* 48:464–469.
 20. Akelma A.Z., Cizmeci M.N., Mete E. et al. (2015) A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: *Helicobacter pylori*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 43:259–263.